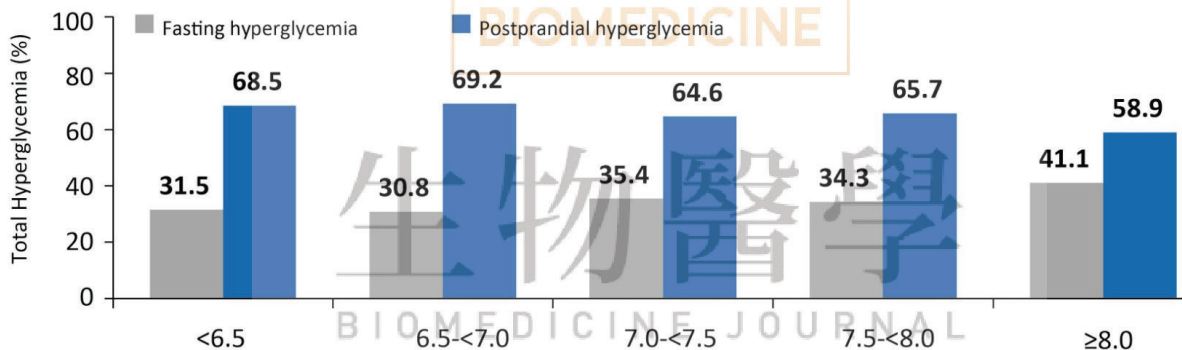


特別專題

新一代二合一雙胰島素試驗結果探討及臨床應用

生物醫學編輯部

糖尿病是廣泛牽涉肌肉、胰臟、脂肪組織的疾病，事實上在發生第二型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus; T2D) 之前，病人就已經出現胰島素抗性上升及分泌量下降的情況，一旦兩者間失去平衡，飯後血糖 (postprandial plasma glucose; PPG) 就會升高，之後隨著第二型糖尿病逐漸惡化，才會陸續觀察到空腹血糖 (fasting plasma glucose; FPG) 上升及夜間高血糖現象^{1,2}，因此治療第二型糖尿病的過程勢必要面對飯後血糖控制問題。過去的研究早已證實飯後血糖上升是與心血管疾病和死亡之間存在顯著正相關性之獨立因子³，因亞洲族群攝取較多碳水化合物⁴，飯後血糖相對比西方病人高⁵，而統計也發現當亞洲病患的糖化血色素 (glycated hemoglobin; HbA1c) 越接近控制目標時，飯後血糖就越是導致高血糖的主因 (圖一)⁶，更再次強調控制飯後血糖對亞洲病患的重要性。



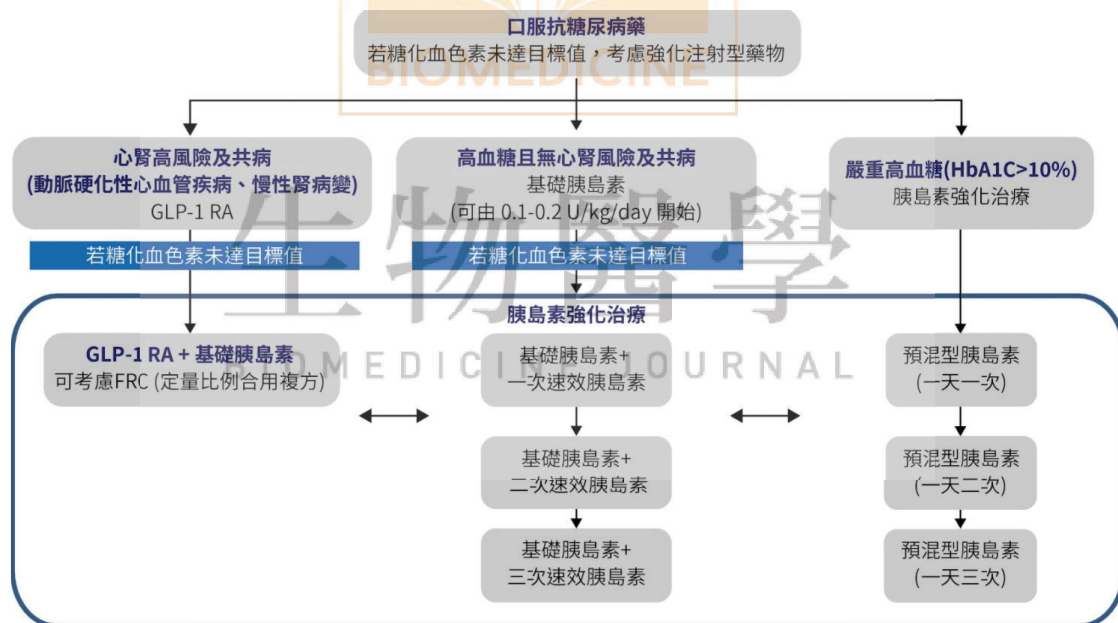
圖一、導致不同 HbA1c 病患高血糖成因 (FPG/PPG)

基礎胰島素無法有效控制飯後血糖，一味調升劑量會導致 Over Basalization

胰島素是控制飯後血糖的好方法，目前市面上胰島素種類眾多，各有特色：基礎 (basal) 胰島素能提供 24 小時穩定的胰島素量以有效控制空腹血糖，但對飯後血糖沒有功效；基礎-強化

(basal-bolus) 胰島素不僅能穩定空腹血糖，其中的速效胰島素對飯後血糖也有抑制能力；預混 (premix) 胰島素則對控制空腹血糖和飯後血糖的效果都居中⁷。根據過去幾年的統計結果，台灣胰島素總處方量逐年上升，代表病患對針劑的接受度升高，不過整體使用率約 12%⁸，仍低於其他國家，尚有進步空間；胰島素處方之中有 48% 是基礎胰島素、46% 為預混胰島素，由於基礎胰島素無法控制飯後血糖，故有 3 成以上患者併用口服降血糖藥 (oral antidiabetic agents; OAD)，約 1 成併用其他胰島素⁸。隨著口服降血糖藥種類日益增加，也讓近年來併用基礎胰島素與口服降血糖藥的比例升高、反之預混胰島素的使用率逐漸減少⁸。

然而，若病人接受基礎胰島素合併口服降血糖藥治療後 HbA1c 仍無法達標時，該採取什麼策略？美國糖尿病學會 (American Diabetes Association; ADA) 2021 年版指引建議在口服降血糖藥治療失敗時，第一線採用的針劑應為昇糖素類似肽受體促效劑 (glucagon-like peptide 1 receptor agonist; GLP-1 RA)，若仍無法達標，則改用基礎胰島素，當基礎胰島素策略亦失敗時，未曾用過 GLP-1 RA 者可考慮使用，也能加上速效胰島素或改用預混胰島素⁹。此外今年美國糖尿病學會特別註明當基礎胰島素治療無效時應審慎評估，不可一味調升劑量，尤其當空腹血糖控制良好但 HbA1c 未達標時，問題極可能出在飯後血糖，此時更應避免因「over basalization」而導致夜間低血糖⁹。台灣在 2020 年也參考美國糖尿病學會指引，建議在選用後續治療時從共病症的

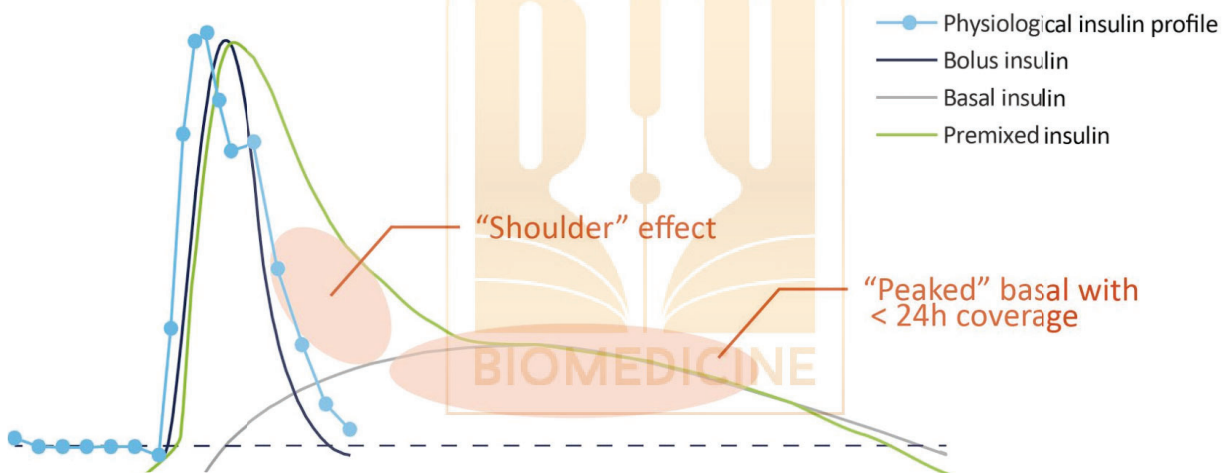


圖二、台灣 2020 年 T2D 針劑使用流程建議

角度切入 (圖二)，整體上基礎胰島素治療失敗後的可行做法就是改用 GLP-1 RA、加上速效胰島素，或使用預混胰島素。

Ryzodeg 兼具基礎與速效胰島素功能且使用更為便利

除了上述療法外，今年新一代 2 合 1 雙胰島素 - Ryzodeg 已經在台灣上市，提供另一種新選擇。Ryzodeg 採用新型筆針，內含 70% insulin degludec (IDeg) 和 30% insulin aspart (IAsp) 組成之複合胰島素 (co-formulation)，注射後 IAsp 會快速釋放，IDeg 則緩慢釋出¹⁰，同時提供 24 小時基礎胰島素並控制該次用餐的 PPG。這種 co-formulation 更貼近人體胰島素的生理分泌狀態，不像預混胰島素會因兩種胰島素在飯後同時開始作用而引發「shoulder effect」、導致低血糖風

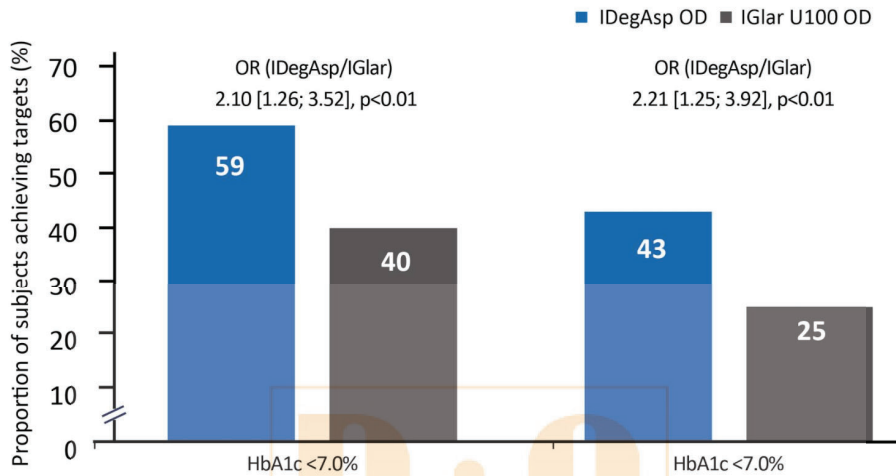


圖三、Ryzodeg 與預混胰島素作用差異

險，且 insulin degludec 作用時間超過 24 小時又沒有作用尖峰 (peak) (圖三)^{11,12}；此外，預混胰島素須在使用前正確、確實搖晃混勻，但 Ryzodeg 為可溶性雙胰島素，使用前不須搖晃、注射次數比傳統 basal-bolus 療法少，用藥時間也有一定程度的彈性，對病患更為便利。

臨床試驗證實 Ryzodeg 低血糖風險更小，降 HbA1c 功能亦不遜於其他胰島素

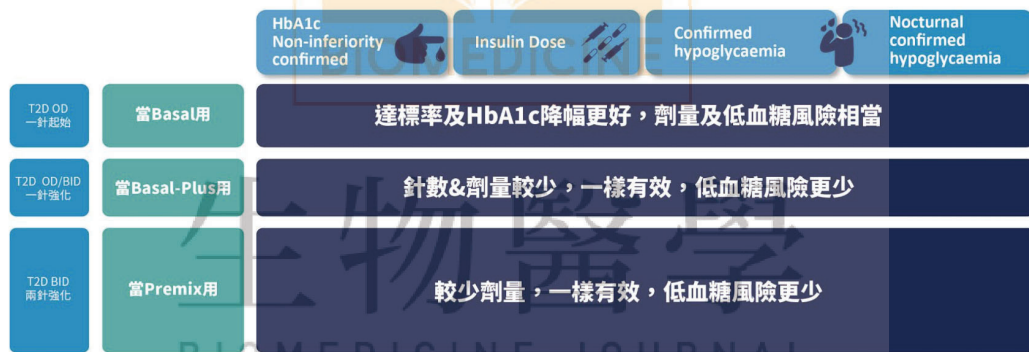
Ryzodeg 在上市前做過一系列臨床試驗；日本的 BOOST JAPAN 試驗比較未曾用過胰島素、HbA1c 介於 7% 到 10% 之第二型糖尿病病人使用每日一次 Ryzodeg 或 insulin glargine (IGlar)



圖四、BOOST JAPAN 達到 HbA1c 治療目標受試者比例

U100 共 26 週的效果，結果顯示 Ryzodeg 降 HbA1c 能力顯著優於對照組，整體低血糖與夜間低血糖發生率也呈現較低的趨勢，另外雖然兩組使用的胰島素單位數幾乎一致，但接受 Ryzodeg 治療的病患不僅 HbA1c 達標率較高，達標且未發生低血糖的比例亦顯著高於對照組 (圖四)¹³。

Step-by-Step Intensification 試驗針對已使用基礎胰島素 90 天以上 HbA1c 仍未達標之第二型



圖五、Ryzodeg 應用於不同情境之臨床試驗結果統整

糖尿病患者，比較以 Ryzodeg 或 IGlAr U100 + IAsp 作為起始治療並視情況增加藥量的效果，結果兩組的 HbA1c 並無顯著差異，不過 IGlAr U100 + IAsp 療法打針次數更多、用藥總單位數亦顯著較多 (89.3 U 對比 83.4 U)，夜間低血糖發生頻率卻是 Ryzodeg 組顯著較少¹⁴。在 BOOST CHINA 試驗中，比較施打每日 2 次Ryzodeg 與每日 2 次 NovoMix 可得到相仿的 HbA1c 控制效果，另外在空腹血糖下降能力和整體 / 夜間低血糖發生率方面，Ryzodeg 就具顯著優勢，使用胰島素總單位數也較少¹⁵。

總結上述，由於 β 細胞功能會隨著第二型糖尿病進展而逐漸下降，胰島素絕對是重要的治療方針，然而控制飯後血糖對亞洲病患雖然極為重要，過去台灣普遍使用的基礎胰島素卻缺乏此功能，故當病患空腹血糖達標、HbA1c 卻不佳時，應及早採取針對飯後血糖的控制策略。最近推出的 Ryzodeg 包含長效基礎胰島素 IDeg 與能搭配用餐時間控制飯後血糖的 IAsp，經臨床試驗證實能廣泛應用於各種情境 (圖五)，應可成為未來臨床治療的利器。

日本臨床經驗顯示 Ryzodeg 不僅能提供良好降血糖效果，低血糖與夜間低血糖風險亦較低，用藥時間有彈性

SOREKA 研究分析橫濱 28 個醫療院所共 3000 多位第二型糖尿病病人，原則上可代表日本典型第二型糖尿病病患族群¹⁶；患者年齡中位數為 65 歲、身體質量指數 (body mass index; BMI) 為 24.6 kg/m²、HbA1c 是 7.1%，進一步依口服降血糖藥數量 / 是否用胰島素歸類時會發現使用胰島素者 HbA1c 明顯高於其他組¹⁶，代表臨床上傾向讓血糖控制不佳的病患使用胰島素，但治療成效仍不盡理想。

如前所述，預混胰島素確實有一些缺點和不便之處，有統計指出高齡病患在用藥前混勻程度不足的比例相對高，此情況還會隨年齡增長而加劇¹⁷，故需要新的藥物予以改善。Ryzodeg 是新型 co-formulation，擁有長達 25 小時的半衰期，作用時間可持續 42 小時，且沒有明顯的作用尖峰和變異性^{18,19}，與其他胰島素相比之下不僅能提供更好或相仿的降血糖效果，低血糖與夜間低血糖風險亦較低，用藥時間有彈性，最重要的是不用搖晃混勻，是極具吸引力的新選擇。Ryzodeg 的適用對象包括未曾用藥但有高血糖症狀、高碳水化合物飲食、高 HbA1c、飯後血糖會飆高的病人或是口服降血糖藥治療失敗者；常用起始劑量為 10 U 或 0.1-0.2 U/kg/day (每天施打次數為 1 或 2 次)，再視血糖值與用餐型態等做調整，通常每 2 週調整一次。

經驗顯示初次使用胰島素與換藥的病患都有機會獲益於 Ryzodeg

接下來分享 4 個接受 Ryzodeg 治療的病例。第一例是 76 歲女性，6 個月前健康檢查發現 HbA1c 值 10.3%，在日本某醫院接受血糖控制。因飲食調整成效不彰，決定起始每天 6U 的 IGlax U100 並逐漸調升至 18 U，然而個案早餐飯後血糖仍然很高，晚餐飯前血糖卻太低，意味著不宜再增加 IGlax U100 劑量，於是改用 Ryzodeg。換藥後，早餐飯後血糖明顯下降，晚餐飯前血糖則在

正常範圍，血糖波動平均幅度 (mean amplitude of glycemic excursion; MAGE) 也減少了；病患在使用 Ryzodeg 18 U 的情況下出院，HbA1c 也逐漸下降。

第二例是 54 歲男性，罹患第二型糖尿病已 10 年，HbA1c 10%，用藥為 metformin、liraglutide 和 dapagliflozin，為了更進一步控制 HbA1c 而加上 Ryzodeg 6U，讓 HbA1c 又下降約 2%。由於這位病人不吃早餐，最大餐是晚餐，所以讓他在晚餐前使用 liraglutide 和 Ryzodeg，成功地在讓晚餐飯後血糖大幅下降的同時，早餐空腹血糖仍維持在 100 mg/dL。

病例三是 81 歲男性，60 歲時被診斷為第二型糖尿病後持續使用口服降血糖藥，因 HbA1c 8.9% 而尋求治療。從尿液 C-胜肽免疫反應檢測值 (C-peptide immunoreactivity; CPR) 看來其胰島素分泌量有降低情形，因此先讓他用 IGlax U100 3U + 晚餐前 IAsp 3U，歷經數次調整 IGlax U100 和 IAsp 的用法用量，最後在門診中改用 Ryzodeg。換成早餐前注射 Ryzodeg 6U 讓病患的 HbA1c 又下降了 2%，之後一直維持在 7% 以下，病患也對於能減少注射針數感到非常滿意。

第四例是 54 歲男性，被診斷第二型糖尿病約 10 年，HbA1c 8.4%。個案原本接受 vildagliptin、metformin 治療，加上早餐前 IGlax U100 8U 後飯後血糖仍然很高，午餐前卻會低血糖、血糖變異度偏大，故我們改用 Ryzodeg，並以減少約 30% 的基礎胰島素劑量起始，以預防低血糖問題。換藥後他的早餐飯後血糖降低、午餐前低血糖現象消失，血糖波動平均幅度也明顯縮小。

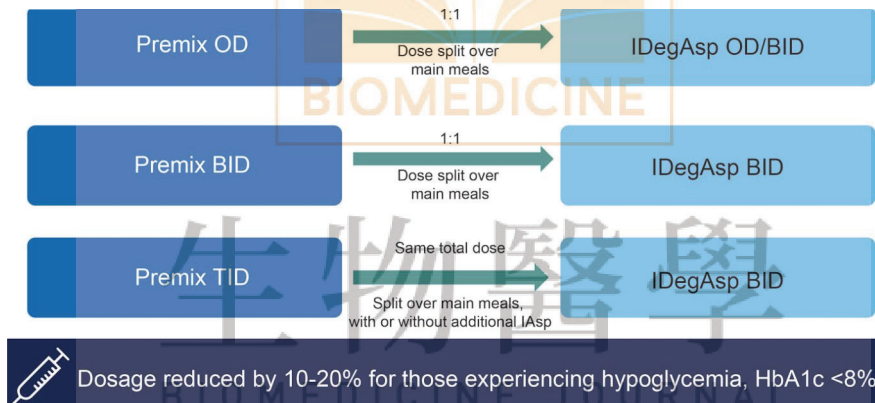
胰島素分泌不足、基礎胰島素治療成效不佳患者可優先考慮使用 Ryzodeg

臨床上不論病人先前使用的是基礎胰島素、預混胰島素或 basal-bolus，多半都能順利轉換成 Ryzodeg，獲得更大的用藥彈性；Ryzodeg 對於攝取高碳水化合物病人特別有效，且排除能力不受肝、腎功能所影響，相當適合老人使用。在為口服降血糖藥治療失敗的病患選擇針劑時，可依據胰島素分泌功能和 HbA1c 數值進行考量，當胰島素分泌不足時，應優先考慮基礎胰島素或 Ryzodeg，而當基礎胰島素控制效果不佳時，雖然可加上 bolus 速效胰島素，但用到每天 3 次確實有難度，此時每天只需注射 1 次或 2 次的 Ryzodeg 應該會是適當的胰島素加強策略。

Ryzodeg 真實世界數據暨臨床治療指引

今年美國糖尿病學會特別強調「over basalization」議題，即過度使用基礎胰島素不僅沒有進一步降低 HbA1c 的效果，反而會導致體重上升和夜間低血糖²¹。關於「over basalization」的評估指標，配對血糖測試 (paired testing) 確實是最精準的方法，但在現實生活中執行不易，故有文章建議採用睡前與早餐前血糖值差異 (bedtime – prebreakfast; BeAM) 作為簡易評估方式，當數值大於 50 mg/dL 就代表有控制飯後血糖的必要性；美國糖尿病學會指引列出的評估指標共有 4 項：基礎胰島素用量 > 0.5 U/kg/day、睡前與早餐前血糖值差異大、發生低血糖 (尤其是無預警的半夜低血糖) 和血糖變異程度高，當符合上述條件時應增加基礎胰島素以外的治療方式，且在治療東方人病患時尤其重要。

當無法控制次大餐飯後血糖或每天單次施打量達 30 – 40 U 時，可改用每天 2 次 Ryzodeg

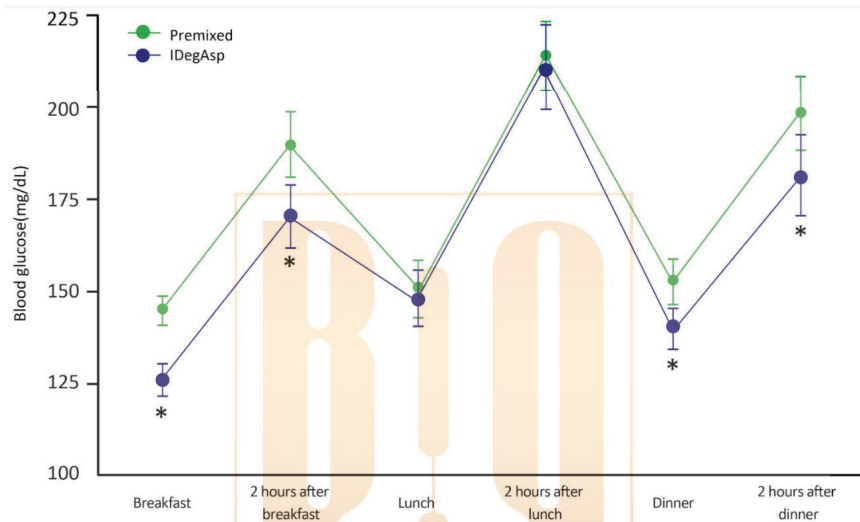


圖六、預混胰島素與 Ryzodeg 轉換方式

Ryzodeg 是剛推出不久的新藥，近年陸續有文獻提出臨床使用建議²²⁻²⁴，在 2020 年新發表的論文中更進一步釐清之前尚未得出定論的幾個問題，包括「最大餐的定義」、「從每天施打 1 次變成 2 次的時機」、「從其他胰島素換成 Ryzodeg 的方法」與「住院病患是否適用 Ryzodeg」。首先，對於起始於每天打 1 次 Ryzodeg 的情境下，應選定碳水化合物含量最高那餐為最大餐^{25,26}；若以每天打 2 次作為起始用藥，則應找出碳水化合物攝取量最多與次多的 2 餐^{25,26}。病患通常有能

力辨識出最大餐和次大餐，倘若無法做到，可用配對血糖測試協助辨識，在分配一天 2 次的 Ryzodeg 劑量時也可依碳水化合物量或飯後血糖上升情況調整比例，不一定要 1:1 分配^{25,26}。

當沒有打藥的其他餐飯後血糖高於預設範圍且無法透過飲食調整來改善，或每天 1 次的用藥劑



圖七、日本真實世界研究使用預混胰島素 / Ryzodeg 6 點血糖檢測結果

量已達 30 - 40 U，都可以考慮改成每天打 2 次，調整原則一樣是先找出一天當中的最大與次大餐，決定施打時間點後再分配藥物比例²⁶。有鑑於 Ryzodeg 沒有進行每天施打 3 次的臨床試驗，當每天 2 次的方式無法符合臨床需求時，建議採取每天 2 次 Ryzodeg + 1 次 IAsp 或每天 1 次 Ryzodeg + 2 次 IAsp，雖本質上都是 basal-bolus 的打法，但後者不必顧慮空腹血糖，更適合用於僅飯後血糖未達標的患者²⁶。

Ryzodeg 換藥方式原則上為基礎胰島素劑量 1:1，但仍須個別評估病患

若想讓病患從其他胰島素換成 Ryzodeg，轉換原則是基礎胰島素劑量 1:1，不過對於已經有「over basalization」傾向(如曾發生低血糖事件)的病人，或之前用藥為 IGlir U300(在臨床試驗中用量略高於 Ryzodeg)的情況下，稍微減低劑量可能比較安全。從預混胰島素換成 Ryzodeg 時，原則上也是採 1:1 的方式互換，不過根據臨床試驗結果，Ryzodeg 比預混胰島素所需劑量少

且對空腹血糖的控制力較佳，假設病人的空腹血糖還未達到控制，1:1 換藥大概沒問題，但如果在空腹血糖已經控制良好時才換藥，可能得斟酌減少劑量，而原本每天打 3 次預混胰島素的患者在轉換時應計算所需藥物總量，再分配成 2 次施打 (圖六)²⁶。

從 basal-bolus 轉換的情況又更單純，大致上沿用原先施打的基礎胰島素劑量和次數，如有需要再加上 IAsp 輔助，但不論如何，換藥的最大重點還是在於順應個別病患的情況做調整^{25,26}。最後，由於每位住院病患病況差距極大，有時又須禁食，分別施打胰島素較有利於調整，故不建議使用 Ryzodeg 這類複合藥物，不過僅接受小手術、能正常進食者還是可照常用藥，對於預計接受大腸鏡檢查、攝取流質飲食的病患，則須根據飲食內容調整 Ryzodeg 用量，通常建議在檢查前 3 天期間暫將劑量減為 3 到 5 成²⁶。

真實世界研究證實 Ryzodeg 可在臨床實務上展現療效和安全性

目前世界各地陸續有人發表 Ryzodeg 的真實世界研究資訊，在印度的回溯性觀察研究中，48 名病人以各種形式使用 Ryzodeg 的結果顯示在用藥 6 到 12 個月後，HbA1c 約下降 2%，但胰島素用量比之前更少，且沒有人發生低血糖事件²⁷；日本進行的前瞻性研究納入使用預混式胰島素 6 個月以上的患者，分析改用 Ryzodeg 的結果，發現血糖變異程度與平均血糖值均顯著下降、生活品質顯著改善，同樣沒有發生低血糖事件，比較換藥前後的 6 點血糖結果可發現 Ryzodeg 對於預混胰島素較難控制的晚餐前空腹血糖有明顯功效 (圖七)²⁸，兩項真實世界研究大致都印證了 Ryzodeg 在臨床試驗中的效果。

臨床上使用 Ryzodeg 的經驗印象較深刻的病例是一名接受每天 1 次 IDeg 20U 但 HbA1c 仍高達 10% 的病患，將 IDeg 改成等劑量 Ryzodeg、辨識出正確施打時間 (即最大餐前) 後，在短短 3 個星期後 HbA1c 就降了 1.1%，令人期待用藥更長時間後的成果。從各國的真實世界研究報告看來，Ryzodeg 的安全性和療效俱佳，有鑑於台灣即將進入大規模換藥階段，希望未來我們也能進行真實世界觀察性研究，統整出專屬於台灣病患的實用資訊。

參考文獻

1. Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med.* 2009 Jun;122(6 Suppl):S37-50. doi: 10.1016/j.amjmed.2009.03.015. PMID: 19464427.

2. Monnier D, et al. *Diabetes Care*. 2007;30:263–69.
3. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet*. 1999 Aug 21;354(9179):617-21. PMID: 10466661.
4. ChartsBin statistics collector team 2011, chartsbin.com/view/1154. Accessed 7 July 2015.
5. Venn BS, Williams SM, Mann JI. Comparison of postprandial glycaemia in Asians and Caucasians. *Diabet Med*. 2010 Oct;27(10):1205-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03069.x. PMID: 20873364.
6. Wang JS, Tu ST, Lee IT, Lin SD, Lin SY, Su SL, Lee WJ, Sheu WH. Contribution of postprandial glucose to excess hyperglycaemia in Asian type 2 diabetic patients using continuous glucose monitoring. *Diabetes Metab Res Rev*. 2011 Jan;27(1):79-84. doi: 10.1002/dmrr.1149. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21218511.
7. Elizarova S, Galstyan GR, Wolffenbuttel BH. Role of premixed insulin analogues in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: a narrative review. *J Diabetes*. 2014 Mar;6(2):100-10. doi: 10.1111/1753-0407.12096. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24127999; PMCID: PMC4285786.
8. Chang CH, Jiang YD, Chung CH, Ho LT, Chuang LM. National trends in anti-diabetic treatment in Taiwan, 2000-2009. *J Formos Med Assoc*. 2012 Nov;111(11):617-24. doi: 10.1016/j.jfma.2012.09.009. Epub 2012 Oct 25. PMID: 23217597.
9. Davies, et al. American Diabetes Association. 2021.
10. Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, Steensgaard DB, Wahlund PO, Ribel U. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res*. 2012 Aug;29(8):2104-14. doi: 10.1007/s11095-012-0739-z. Epub 2012 Apr 7. PMID: 22485010; PMCID: PMC3399081.
11. Atkin S, Javed Z, Fulcher G. Insulin degludec and insulin aspart: novel insulins for the management of diabetes mellitus. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015 Nov;6(6):375-88. doi: 10.1177/2040622315608646. PMID: 26568812; PMCID: PMC4622316.
12. Kruszynska YT, Home PD, Hanning I, Alberti KG. Basal and 24-h C-peptide and insulin secretion rate in normal man. *Diabetologia*. 1987 Jan;30(1):16-21. doi: 10.1007/BF01788901. PMID: 3552817.
13. Onishi Y, Ono Y, Rabøl R, Endahl L, Nakamura S. Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Sep;15(9):826-32. doi: 10.1111/dom.12097. Epub 2013 Apr 5. PMID: 23557077.
14. Gupta et al. *EASD* 2018; e836.
15. Zhang Y, Li H, Zhang J, Cao Y, Zhao X, Yu N, Gao Y, Ma J, Zhang H, Zhang J, Guo X, Liu X. The clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and secondary hyperglycaemia with coronavirus disease 2019: A single-centre, retrospective, observational study in Wuhan. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Aug; 22(8):1443-1454. doi: 10.1111/dom.14086. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32406594; PMCID: PMC7273002.
16. Sakamoto R, Yamakawa T, Takahashi K, Suzuki J, Shinoda MM, Sakamaki K, Danno H, Tsuchiya H, Waseda M, Takano T, Minagawa F, Takai M, Masutani T, Nagakura J, Shigematsu E, Ishikawa M, Nakajima S, Kadonosono K, Terauchi Y. Association of usual sleep quality and glycemic control in type 2 diabetes in Japanese: A cross sectional study. *Sleep and Food Registry in Kanagawa (SOREKA)*. *PLoS One*. 2018 Jan 24;13(1):e0191771. doi: 10.1371/journal.pone.0191771. PMID: 29364963; PMCID: PMC5783416.
17. *プラクティス*. 1996;13(6):575-9.
18. Kurtzhals, et al. *Diabetologia*. 2011;54(Suppl.1):S426.

19. Diabetes.2011;60(Suppl.1A):LB12.
20. Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R, Rosenstock J. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011 Dec;34(12):2508-14. doi: 10.2337/dc11-0632. Epub 2011 Oct 25. PMID: 22028279; PMCID: PMC3220846.
21. Meece J. Basal Insulin Intensification in Patients with Type 2 Diabetes: A Review. *Diabetes Ther*. 2018 Jun;9(3): 877-890. doi: 10.1007/s13300-018-0395-3. Epub 2018 Mar 24. PMID: 29574634; PMCID: PMC5984906.
22. Kumar A, Awata T, Bain SC, Ceriello A, Fulcher GR, Unnikrishnan AG, Arechavaleta R, Gonzalez-Gálvez G, Hirose T, Home PD, Kaku K, Litwak L, Madsbad S, Pinget M, Mehta R, Mithal A, Tambascia M, Tibaldi J, Christiansen JS. Clinical use of the co-formulation of insulin degludec and insulin aspart. *Int J Clin Pract*. 2016 Aug;70(8):657-67. doi: 10.1111/ijcp.12821. Epub 2016 Jul 7. PMID: 27384031.
23. Kalra S, Atkin S, Cervera A, Das AK, Demir O, Demir T, Fariduddin M, Vo KT, Ku BJ, Kumar A, Latif ZA, Malek R, Matawaran BJ, Mehta R, Tran NQ, Panelo A, Ruder S, Saldana JR, Shaikh KA, Shakya A, Shrestha D, Unnikrishnan AG. Multinational Consensus: Insulin Initiation with Insulin Degludec/Aspart (IDegAsp). *Adv Ther*. 2018 Jul;35(7):928-936. doi: 10.1007/s12325-018-0712-2. Epub 2018 May 23. Erratum in: *Adv Ther*. 2018 Jun 7;: PMID: 29796928.
24. Kalra S, Latif ZA, Comlekci A, Galvez GG, Malik R, Pathan MF, Kumar A. Pragmatic use of insulin degludec/insulin aspart co-formulation: A multinational consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 Jul-Aug;20(4): 542-5. doi: 10.4103/2230-8210.182980. PMID: 27366723; PMCID: PMC4911846.
25. Glastras SJ, Cohen N, Dover T, Kilov G, MacIsaac RJ, McGill M, Fulcher GR. The Clinical Role of Insulin Degludec/ Insulin Aspart in Type 2 Diabetes: An Empirical Perspective from Experience in Australia. *J Clin Med*. 2020 Apr 11;9(4):1091. doi: 10.3390/jcm9041091. PMID: 32290465; PMCID: PMC7230791.
26. Mehta R, Chen R, Hirose T, John M, Kok A, Lehmann R, Unnikrishnan AG, Yavuz DG, Fulcher G. Practical use of insulin degludec/insulin aspart in a multinational setting: beyond the guidelines. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Nov;22(11):1961-1975. doi: 10.1111/dom.14128. Epub 2020 Aug 12. PMID: 32618405; PMCID: PMC7689716.
27. Kalra S, Baruah MP. Insulin degludec aspart: One-year real world experience. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016 May-Jun;20(3):369-71. doi: 10.4103/2230-8210.177416. PMID: 27186556; PMCID: PMC4855967.
28. Fujimoto K, Iwakura T, Aburaya M, Matsuoka N. Twice-daily insulin degludec/insulin aspart effectively improved morning and evening glucose levels and quality of life in patients previously treated with premixed insulin: an observational study. *Diabetol Metab Syndr*. 2018 Aug 16;10:64. doi: 10.1186/s13098-018-0366-x. PMID: 30127860; PMCID: PMC6097398.